



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA:
"IGNACIO CHAVEZ".

Alteraciones genéticas en el gen SCN5A y correlación clínica
asociadas a disfunción de nodo sinusal: Una revisión sistemática.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:
DR. CARLOS ALBERTO TORRES PINEDA.

TUTOR DE TESIS: DR. LEONARDO RIVERA
RODRÍGUEZ

COTUTOR DE TESIS:

Dr. Manlio Fabio Márquez Murillo.

CIUDAD DE MÉXICO

2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tesis: Alteraciones genéticas en el gen SCN5A y correlación clínica asociadas a disfunción de nodo sinusal: Una revisión sistemática.



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández.
Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Dirección de Enseñanza

Dr. Juan Eberto Calderón Colmenero.
Profesor Titular de Cardiología Pediátrica.
Jefe del departamento de Cardiología Pediátrica.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Directores de la Tesis:

Dr. Leonardo Rivera Rodríguez.
Profesor Titular de Cardiología Pediátrica.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Dr. Manlio Fabio Márquez Murillo.
Profesor Titular de Electrofisiología Cardíaca
Intervencionista
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

*Alteraciones genéticas en el gen SCN5A y correlación clínica
asociadas a disfunción de nodo sinusal: Una revisión
sistemática.*

Tabla de contenido

INTRODUCCION.....	4
MARCO TEÓRICO.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
ANTECEDENTES EN LA LITERATURA.....	10
JUSTIFICACION.....	11
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGÍA.....	12
• Búsqueda.....	12
• Tipos de estudio a incluir.....	13
• Condición o dominio en estudio.....	13
• Extracción de datos (selección y codificación).....	13
• Participantes/población.....	14
• Intervención(es), exposición(es).....	14
• Comparador(es)/control/métodos.....	14
• Resultado(s) principal(es).....	14
• Referencia.....	14
• Análisis de subgrupos o subconjuntos.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS.....	26

Alteraciones genéticas en el gen SCN5A y correlación clínica asociadas a disfunción de nodo sinusal: Una revisión sistemática.

INTRODUCCION.

La disfunción del nodo sinusal, anteriormente denominada síndrome de seno enfermo se describió originalmente en 1967 y se considera como un grupo de alteraciones definidas [1, 2] secundarias a afectación en el desarrollo y propagación del impulso del nodo sinoauricular [3], que lo afecta para hacer su función de marcapasos. Los hallazgos electrocardiográficos incluyen bradicardia sinusal, pausas o paro sinusal, bloqueo de salida sinoauricular, incompetencia cronotrópica o alternancia de bradicardia y taquicardia (es decir, síndrome de bradicardia-taquicardia) [4].

En 2003, Benson et al⁵. reportaron la asociación entre mutaciones SCN5A y la forma congénita diagnosticada durante la primera década de vida. Se ha demostrado que 48 mutaciones de pérdida de función en SCN5A alteran el acoplamiento de eventos eléctricos entre las células del marcapasos y las células que las rodean dentro del nódulo sinoauricular y causan la propagación de la actividad eléctrica a través del nódulo sinoauricular y entre el nódulo sinoauricular y las aurículas. [5]

MARCO TEÓRICO.

En 1907 Keith y Flack describieron por primera vez el nodo sinusal, es el marcapasos natural del corazón humano, su actividad eléctrica está bajo una regulación precisa del sistema nervioso autónomo [6]. Su estructura anatómica e histológica se conserva en todos los vertebrados; el tamaño y grosor del tejido de este nodo varía entre especies. Es una estructura localizada en la aurícula derecha; en la unión de la crista terminalis específicamente en la unión cavo auricular superior, además presenta una disposición subepicárdica. Esta estructura, además de las características mencionadas previamente, presenta forma de elipse aplanada y presenta una prominente arteria la cual atraviesa su cuerpo, además múltiples nervios autonómicos discurren hacia ambos polos. [7]

En humanos se encuentra debajo de la superficie epicárdica con una capa de músculo auricular entre el nodo y el endocardio y se cree que esta capa de músculo auricular, junto con el tejido conectivo en la región del nodo, protege el área contra las altas tensiones de la pared. A nivel microscópicamente, se caracteriza por un patrón complejo de células dentro de un estroma fibroso; cerca de su periferia hay una capa exterior de miocitos auriculares en funcionamiento, la función de las células especializadas del nodo es la conducción más que la contracción; por lo tanto, son más pequeños, tienen menos elementos contráctiles y gastan menos energía que los miocitos circundantes. [7]

Los canales de Na⁺ activados por voltaje son proteínas transmembrana que desempeñan un papel fundamental en la iniciación y propagación del potencial de

acción en muchas células excitables, por lo que la disfunción de estos canales afectan la actividad en el músculo esquelético, el corazón y el sistema nervioso; se encuentran compuestos por una subunidad alfa asociada (Nav 1.5) formadora de poros transmembrana de aproximadamente 220 kDa, y es codificada por el gen SCN5A ubicado en el cromosoma 3p21; esta subunidad a su vez se conforma por cuatro dominios homólogos (DI-DIV), cada uno de los cuales contiene seis segmentos transmembrana (S1-S6) y una o más subunidades beta accesorias (B1-B4), las cuales son proteínas moduladoras auxiliares pequeñas (30–40 kDa) [5,8]. La activación del canal (apertura del poro) se desencadena por el movimiento hacia afuera de los segmentos S4 con carga positiva, lo que permite que comience la entrada de iones de sodio. Simultáneamente, se inician los procesos de inactivación rápida y lenta que conducen al cierre del poro del canal. La inactivación rápida de la corriente de sodio implica una puerta de inactivación formada por un grupo de tres aminoácidos hidrofóbicos (isoleucina, fenilalanina y metionina). [8]

La subunidad Na^v 1.5 específicamente es responsable de la aceleración rápida inicial (fase 0) en el potencial de acción cardíaco [9]; además los canales de sodio cardíacos muestran una expresión no homogénea dentro del sistema de conducción cardíaca y a través de la pared ventricular. Es decir la corriente rápida de sodio (I_{Na}), que fluye a través de NaV1.5 canales de sodio, es fundamental en la actividad eléctrica del corazón humano, ya que es responsable de el ascenso rápido de > 150 V/s de los circuitos auricular y ventricular individuales [10]. La expresión de la proteína NaV1.5 es baja o ausente en los ganglios sinoauriculares y auriculoventriculares, pero abundante en el haz de His, las ramas del haz y las fibras de Purkinje. [11]

El gen SCN5A codifica la subunidad α del canal de sodio cardíaco dependiente de voltaje, mutaciones heredadas resultan en un espectro de entidades patológicas denominadas canalopatías de Na⁺ que incluyen [12]: síndrome de QT largo tipo 3 (LQT3), síndrome de Brugada (BrS), defecto progresivo de la conducción cardíaca (CCD), síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), parada auricular, fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada y el síndrome del seno enfermo (SSS). Hasta la fecha se han revelado más de 200 mutaciones distintas en SCN5A, de las cuales al menos 20 mutaciones están asociadas con disfunción del nódulo sinusal [13]; además de esta expresividad variable, las mutaciones heterocigóticas de SCN5A también han mostrado una penetrancia incompleta [14], generalmente por mutaciones heterocigóticas compuestas de pérdida de función (P1298I+G1408r, T220I+R1623X, delF1617+R1632H), esta observación sugirió que mutaciones seleccionadas de SCN5A causan una variante autosómica recesiva de SSS. [5]

A continuación se describirán brevemente algunas de las patologías relacionadas a mutaciones en este gen:

-Síndrome de Brugada.

Es una entidad clínica caracterizada por la elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (V1-V3), que se desenmascara o aumenta tras

la administración de fármacos antiarrítmicos bloqueantes de los canales de sodio de Clase 1A o 1C (ajmalina, flecainida) o durante el ejercicio; asociado a muerte súbita cardíaca por episodios de taquicardias ventriculares polimórficas, las cuales ocurren principalmente durante el descanso o el sueño y se considera que la incidencia de arritmias es mayor en hombres que en mujeres que ocurre en individuos por lo demás sanos a una edad relativamente joven (<40 años). [11].En 1998 Chen et al ⁵ informaron las primeras mutaciones SCN5A identificadas en pacientes; más de 90 mutaciones SCN5A ahora están reportadas y representan del 10 al 30% de los casos clínicamente diagnosticados. [5]

La expresión in vitro de las mutaciones de SCN5A en pacientes con síndrome de Brugada originan; además de una densidad de corriente reducida, una recuperación más lenta de la inactivación, cambio hiperpolarizante de inactivación, cambio despolarizante de activación y/o aumento de inactivación intermedia que predisponen al canal de sodio a una pérdida de función, en contraste con otras entidades como el caso de síndrome de QT largo; en el cual se ha observado una ganancia de función de este canal. [5]

El grupo de Antzelevitch propuso que la elevación del segmento ST es causada por la existencia de un gradiente transmural de repolarización en la pared ventricular, por presencia de la corriente transitoria de salida de potasio en el epicardio, el cual da como resultado la presencia de una muesca prominente durante la fase 1 del potencial de acción cardíaco en las células epicárdicas; por lo tanto en el caso de este síndrome en el cual existe una mutación del gen SCN5A con pérdida de función del canal de sodio en los cardiomiocitos existe una disminución de la fuerza de la corriente interna y como consecuencia, la muesca se vuelve más prominente en epicardio y aumenta el gradiente de voltaje transmural durante la fase 1, que corresponde al punto J en un electrocardiograma de superficie, así mismo este aumento del gradiente transmural de repolarización conduce a la fase 2 de reentrada (es decir, reentrada transmural) y predispone al paciente a arritmias ventriculares. Aunque esta teoría explica los mecanismos de génesis de las arritmias presentes en esta entidad y los hallazgos electrocardiográficos no todos los autores están de acuerdo con esta hipótesis. [5]

Alternativamente Mergalli y colaboradores ¹¹ mencionan que la conducción más lenta en el tracto de salida del ventrículo derecho puede exacerbar en el contexto de una corriente de sodio disminuida.

-Síndrome de QT largo tipo 3 (LQT3).

El síndrome de QT largo se caracteriza por intervalos QT prolongados en el electrocardiograma asociado a un mayor riesgo de muerte súbita debido a taquiarritmias ventriculares, en particular, taquicardia helicoidal ventricular. [11] Existen varios subtipos; cada uno asociado con características clínicas distintas y un defecto genético subyacente. Los pacientes con síndrome de QT largo tipo 3 (asociado con mutaciones SCN5A) muestran arritmias predominantemente durante el reposo o el sueño; es decir a frecuencias cardíacas lentas y con tendencia a la

bradicardia y en comparación con otros subtipos tienen un riesgo particular de muerte súbita, y el paro cardíaco en lugar del síncope suele ser el primer evento clínico. [11] Se han identificado más de 80 mutaciones en el gen SCN5A para el tipo 3; una eliminación de tres aminoácidos en la posición 1505-1507 de la subunidad α generalmente se conoce como ' Δ KPQ' y es una de las mutaciones SCN5A más extensamente caracterizadas, así mismo se ha observado que la mayoría de las mutaciones SCN5A asociadas a LQT3 generalmente interrumpen la inactivación rápida de la corriente de sodio, lo que permite que los canales de sodio se vuelvan a abrir, lo que da como resultado una corriente de entrada persistente y tardía durante la fase de meseta del potencial de acción, lo que se traduce en una repolarización retardada y una prolongación del potencial de acción, y las posdespolarizaciones tempranas pueden desencadenar posteriormente taquicardia helicoidal ventricular y muerte súbita. [5,11]

-Defecto progresivo de conducción cardiaca (PCCD).

Esta entidad también es denominada enfermedad de Lenégre, se caracteriza por un enlentecimiento progresivo de la conducción a través del sistema His-Purkinje, con bloqueo de rama derecha y/o izquierda y ensanchamiento del QRS, que conduce a un bloqueo auriculoventricular completo, síncope y muerte súbita. [11]

En algunos casos, la PCCD heredada se asocia con mutaciones en SCN5A como las reportadas por Schott y colaboradores en 1999 y por Wolf & Berul en 2006 y desde un punto de vista mecanicista, las mutaciones SCN5A subyacentes a esta entidad clínica conducen a una disponibilidad reducida de los canales de sodio; es decir a una pérdida de función, situación similar al síndrome de Brugada, por lo que existe una superposición considerable entre estas dos entidades. De manera similar, el síndrome del seno enfermo hereditario o disfunción del nodo sinusal también se ha asociado con mutaciones de pérdida de función en SCN5A, además de parada auricular. Por lo mencionado anteriormente se ha observado que aunque los canales de sodio no se consideran esenciales para el marcapasos del nódulo sinoauricular, sí contribuyen al automatismo cardíaco a través de los efectos despolarizantes de la corriente de entrada de sodio; por lo que además de la reducción de la automaticidad del tejido marcapasos sinoauricular, la disminución de la disponibilidad de los canales de sodio también puede causar bradicardia al enlentecer o bloquear la conducción desde la región sinoauricular central hacia el tejido auricular circundante.[11]

La bradicardia sinusal también pueden ocurrir en pacientes con LQT3 con mutaciones de ganancia de función SCN5A, como consecuencia de la prolongación del potencial de acción causada por el aumento persistente de la corriente de sodio entrante. [11]

-Fibrilación auricular.

La fibrilación auricular es la arritmia clínica más prevalente que afecta principalmente a pacientes de edad avanzada con anomalías cardíacas estructurales subyacentes, sin embargo también puede ocurrir como una enfermedad hereditaria en pacientes jóvenes con corazones estructuralmente normales [11]. Es una complicación común de las enfermedades arritmogénicas hereditarias relacionadas con *SCN5A*; hasta un 15-20% de los pacientes con síndrome de Brugada también manifiestan fibrilación auricular; en 2008 Makiyama et al ¹⁵ comunicaron una nueva mutación *SCN5A* (m1875t) en una familia con fibrilación auricular pero sin cardiopatías estructurales subyacentes ni arritmias ventriculares. [5]. Se han descrito mutaciones de pérdida y de ganancia de función en *SCN5A* en esta forma familiar; se cree que inducen la fibrilación auricular a través de la disminución de la velocidad de conducción auricular y el aumento de la duración y excitabilidad del potencial de acción auricular, respectivamente; así mismo se sospecha un papel de la remodelación estructural de las aurículas secundaria a la disfunción de los canales de sodio. Existen otras mutaciones en las subunidades β que también se ha visto causan la reducción de la corriente de sodio también se han asociado con la fibrilación auricular.[11]

-Miocardiopatía dilatada.

Es un trastorno caracterizado por dilatación cardíaca y función sistólica reducida; la prevalencia de la enfermedad familiar es de aproximadamente el 20%, lo que indica que un único defecto genético es importante en la patogenia de este trastorno; varios genes se han asociado con esta patología, en 1996 Olsen et al ⁵. asignó un locus al cromosoma 3p22–p25, que abarca el locus del gen *SCN5A*, así mismo en 2003, Bezzina y colaboradores ⁵. informó una familia con mutaciones compuestas heterocigotas del gen *SCN5A* asociadas a esta entidad.

En general las formas familiares de miocardiopatía dilatada se asocian principalmente con mutaciones en las proteínas del citoesqueleto, pero también se han informado en pacientes con mutaciones en *SCN5A*, a menudo en combinación con arritmias auriculares y/o fibrilación; a pesar de la información reportada en la literatura aún no se encuentra claro si las arritmias y los defectos estructurales son un efecto directo de las alteraciones de la corriente de sodio o simplemente secundarios a anomalías cardíacas. Existen muy pocos puntos en común entre varias *mutaciones SCN5A* relacionadas con miocardiopatía dilatada, aunque parecen estar preferentemente localizadas en la región del canal que contiene el sensor de voltaje. Los mecanismos subyacentes a la miocardiopatía dilatada relacionada con la mutación *SCN5A* siguen sin estar claros y pueden implicar una interacción compleja de alteración de la corriente del canal de sodio, anomalías estructurales miocárdicas (preexistentes) y la aparición de arritmias de larga duración. Recientemente, se demostró que la mutación *SCN5A* -R219H provoca una corriente de fuga de protones, lo que sugiere que la acidificación intracelular

puede contribuir a la miocardiopatía (y las arritmias) observadas en los portadores de esta mutación. [11]

-Disfunción de nodo sinusal.

El seno enfermo se describió originalmente en 1967 y se considera como un grupo de alteraciones definidas [1, 2] secundarias a afectación en el desarrollo y propagación del impulso del nodo sinoauricular [3], que lo afecta para hacer su función de marcapasos. Los hallazgos electrocardiográficos incluyen bradicardia sinusal, pausas o paro sinusal, bloqueo de salida sinoauricular, incompetencia cronotrópica o alternancia de bradicardia y taquicardia (es decir, síndrome de bradicardia-taquicardia).[4] En 2003, Benson y colaboradores⁵ reportaron la asociación entre mutaciones SCN5A y la forma congénita diagnosticada durante la primera década de vida.

Las causas de la disfunción del nódulo sinusal pueden clasificarse como intrínsecas; Secundaria a una condición patológica que afecta al nódulo sinusal en sí mismo (por ejemplo, el trastorno degenerativo idiopático más común, cardiopatía isquémica, defectos genéticos (mutaciones en los genes SCN5A, HCN4, GJA5, ANK2 y EMD) o causas extrínsecas; secundaria a factores externos como fármacos (antiarrítmicos, opioides, antipsicóticos, etc.) o influencias autonómicas: tono vagal excesivo, síncope neurocardiogénico (cardioinhibidor), hipersensibilidad del seno carotídeo (cardioinhibidor) [5], muchas causas extrínsecas son reversibles. [4]

Estos pacientes a menudo son asintomáticos o tienen síntomas que son leves e inespecíficos, y la naturaleza intermitente de estos síntomas dificulta a veces la documentación de la arritmia asociada, y debido a que la mayoría de los pacientes son ancianos, los síntomas de la enfermedad pueden atribuirse erróneamente al proceso de envejecimiento. u otras comorbilidades. [5]

Los síntomas clínicos son el resultado de la hipoperfusión de los órganos terminales, alrededor del 50 % de los pacientes presentan hipoperfusión cerebral, que se relaciona predominantemente con pausas sinusales prolongadas (p. ej., síncope, presíncope, mareos).[4] La incidencia más alta de síncope asociado con disfunción del nodo sinusal probablemente ocurre en pacientes con síndrome de taquicardia-bradicardia. [5]

Ocasionalmente, un ictus puede ser la primera manifestación en pacientes que presentan fibrilación auricular paroxística y tromboembolismo. [5]

Los pacientes con bradicardia sinusal o incompetencia cronotrópica a menudo presentan disminución de la capacidad de ejercicio o fatiga [5], otros síntomas incluyen palpitaciones, angina, fatiga muscular u oliguria. El diagnóstico se realiza correlacionando directamente los síntomas con una bradiarritmia y eliminando las causas extrínsecas potencialmente reversibles. [4]

El fenotipo de esta entidad suele recopilarse mediante mutaciones de pérdida de función heterocigotas compuestas (P1298I+G1408R, t220i+r1623X, delF1617+r1632H), por lo que se sugiere que mutaciones seleccionadas de SCN5A causan una variante autosómica recesiva de disfunción del nodo sinusal. En 2005 Smits et al⁵. informó una nueva mutación SCN5A (e161K) identificada en dos familias que presentaban disfunción de nodo sinusal, síndrome de Brugada y defecto progresivo de la conducción cardíaca. [5]

La expresión reducida de los canales de sodio en corazones de ratones heterocigotos SCN5A+/- resultó en bradicardia sinusal, conducción sinoauricular más lenta y bloqueo de salida sinoauricular observados en estos pacientes que se observan en pacientes con disfunción de nodo sinusal. [5]

Se ha demostrado que 48 mutaciones de pérdida de función en SCN5A alteran el acoplamiento de eventos eléctricos entre las células del marcapasos y las células que las rodean dentro del nódulo sinoauricular, y causan la propagación de la actividad eléctrica a través del nódulo sinoauricular y entre el nódulo sinoauricular y las aurículas. [5]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los genes SCN5A codificados para una subunidad alfa del canal de sodio, que depende del voltaje, algunas variantes patogénicas dan como resultado un espectro de entidades patológicas conocidas como canalopatías de Na⁺ que incluyen síndrome de QT largo tipo 3, síndrome de Brugada, síndrome de muerte súbita y síndrome del seno enfermo [12] hasta el día de hoy se describen cerca de 200 variantes patogénicas localizadas en el gen SCN5A [13]. En la literatura se informa un aumento en el número de informes de casos y series de casos que incluyen el síndrome del seno enfermo como una entidad en diversos grupos étnicos alrededor del mundo, debido a esto, la presente revisión sistemática intenta formular la siguiente pregunta general:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existen características fenotípicas particulares en el grupo de pacientes portadores de variantes patogénicas localizadas en el gen SCN5A asociadas al síndrome de disfunción de nodo sinusal?.

ANTECEDENTES EN LA LITERATURA.

Aunque el síndrome de disfunción del nodo sinusal a menudo se asocia con una enfermedad cardíaca subyacente y se observa con más frecuencia en los ancianos. En el caso de los niños, en aproximadamente el 80% de los casos se observa un antecedente de cirugía cardíaca por malformación congénita del corazón, sin embargo también se ha observado y descrito que puede presentarse en el feto, lactante y niño sin causa aparente, lo cual es por ello se han realizado diversas investigaciones bajo la premisa de que el síndrome disfunción de nodo sinusal también puede ser congénito. [16]

Hay algunos estudios, incluidos Benson et al ¹³, Groenewegen et al ¹³, Smits et al¹³ y Veldkamp et al ¹³. de los años 2003-2005 que han relacionado la pérdida de función de las mutaciones SCN5A con síndromes de bradicardia sinusal familiar. Hasta el momento se han identificado catorce mutaciones de pérdida de función SCN5A que contribuyen al SSS familiar. [13]

Entre las diversas mutaciones del gen SCN5A descritas en la literatura, se encuentran algunas con pérdida de función (E161K, T220I, R367H, D1275N, P1298L, delF1617, R1632H), mutaciones sin función (T187I, R878C, G1408R, W1421X, K1578fs /52, R1623X), mutaciones de ganancia de función (L212P, ΔK1500, delKPQ1505–1507, E1784K, 1795insD, D1790G) y algunas con pérdida de función/ganancia de función (G514C). [2]. En general, los estudios de la genética del SSS no familiar han sido raros y la evidencia no es concluyente. [17]

JUSTIFICACION.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte en todo el mundo y las muertes súbitas por arritmias cardíacas explican aproximadamente el 50% de estas muerte. [8] El síndrome del seno enfermo o disfunción del nódulo sinusal es un trastorno clínico, el cual presenta susceptibilidad a taquicardia auricular, especialmente fibrilación auricular[2]. La edad es el factor de riesgo más importante de esta patología secundario a fibrosis degenerativa y remodelado eléctrico del nódulo sinusal y las aurículas[15], por lo que comúnmente se considera que este generalmente ocurre en adultos mayores, pero puede afectar a personas de todas las edades; uno de cada 600 pacientes cardíacos mayores de 65 años tiene este síndrome, sin embargo aunque es menos común también se ha descrito en adultos jóvenes y niños. [1] En 3 ensayos importantes independientes de marcapasos en SSS sintomático, se demostró que la edad media era de 73 a 76 años con ambos géneros afectados aproximadamente por igual. [2]

El síndrome de disfunción sinusal puede estar asociado con afecciones de enfermedad cardíaca subyacente, incluida cualquier forma de enfermedad cardíaca adquirida (por ejemplo, enfermedad de las arterias coronarias, miocardiopatías y enfermedad cardíaca valvular), así mismo se produce después de una lesión quirúrgica. [3]

OBJETIVOS

a)Generales:

- Describir las características demográficas de los pacientes pertenecientes a la muestra (Edad, género, nacionalidad).
- Determinar las características fenotípicas presentadas en los pacientes estudiados con alguna mutación del gen SCN5A.

- Describir si existe alguna relación entre las características fenotípicas de los pacientes estudiados con alguna mutación del gen SCN5A.

b)Particulares:.

- Determinar y describir la frecuencia de pacientes que presentan de manera concomitante disfunción del nodo sinusal y Síndrome de Brugada secundarias a presencia de alguna mutación en el gen SCN5A.
- Determinar y describir la frecuencia de las manifestaciones clínicas más frecuentes presentadas en los pacientes estudiados con alguna mutación del gen SCN5A.
- Determinar y describir los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes presentados en los pacientes estudiados con alguna mutación del gen SCN5A.
- Describir si existe alguna asociación entre las manifestaciones clínicas encontradas y descritas y los hallazgos electrocardiográficos encontrados y descritos.
- Describir la frecuencia de pacientes con hallazgos ecocardiográficos normales y con alguna alteración en los pacientes estudiados con alguna mutación del gen SCN5A.
- Describir de manera general la frecuencia de colocación de dispositivos (marcapasos, desfibrilador).

METODOLOGÍA

- Búsqueda.

MEDLINE (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/MEDLINE.html>), WoS (www.webofknowledge.com), Scopus (<https://www.Scopus.com>), Registro Central Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com>) EMBASE (<https://www.embase.com>), SciELO (<https://www.SciELO.org>) y TripDatabase (<https://www.tripdatabase.com>)

La revisión de la literatura incluye las siguientes búsquedas de palabras clave de texto libre: síndrome del seno enfermo, SCN5A, variante, polimorfismo y mutación.

De manera inicial no se incluye a la edad pediátrica o algún rango de edad como parte de las palabras clave de búsqueda o criterios de búsqueda iniciales.

Esta revisión sistemática incluye informes de casos, series de casos y estudios familiares escritos en idioma español e inglés, excluyendo casos y controles, estudios de cohortes y estudios experimentales realizados en animales.

- Tipos de estudio a incluir.

Para el análisis de los datos se incluyen reportes de casos, series de casos y estudios familiares incluyendo pacientes de cualquier edad informando al menos un individuo con disfunción del nodo sinusal en la edad pediátrica.

- Condición o dominio en estudio.

Los trastornos del ritmo de muerte súbita representan el 50% de las causas de muerte por enfermedades cardiovasculares en el mundo.[8] El síndrome de disfunción sinusal puede estar asociado con enfermedades cardíacas adquiridas como la enfermedad arterial coronaria, la miocardiopatía y la enfermedad cardíaca valvular) como resultado de una lesión quirúrgica. [3] La edad es el factor de riesgo más común secundario a la fibrosis degenerativa y al remodelado eléctrico del seno sinusal [15]; esto afecta comúnmente a los adultos mayores, pero puede estar presente a cualquier edad. El síndrome tiene una frecuencia de 1:600 pacientes > 60 años con enfermedad cardíaca diagnosticada previamente. [1]

La verdadera epidemiología del síndrome de disfunción de nodo sinusal es difícil de determinar debido al carácter multifacético del trastorno y al espectro clínico variable, que va desde formas asintomáticas hasta manifestaciones graves de hipoperfusión de órganos terminales, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular, algunos otros síntomas resultados de la hipoperfusión de los órganos terminales que incluyen: síncope, presíncope, mareos, palpitaciones, disminución de la tolerancia a la actividad física, angina, fatiga muscular u oliguria. [5,17]

En tres ensayos clínicos se demostró que la edad oscila entre los 73-76 años, con ambos géneros afectados en igual proporción. [2] Varios estudios han identificado mutaciones que contribuyen al desarrollo de formas familiares de SSS, en su mayoría confinadas a genes que codifican canales iónicos: SCN5A, HCN4, CACNA1C y las proteínas estructurales LMNA y MYH6. [13] En la población islandesa, una variante rara en el gen MYH6 también se asoció con el síndrome del seno enfermo esporádico. [17]

Estudios genéticos, electrofisiológicos y moleculares en el gen SCN5A proporcionaron información sobre las variantes patogénicas, disfunción y desregulación del canal de sodio cardíaco.[11] Sin embargo, la estratificación del riesgo y el manejo de los pacientes son difíciles debido a la baja penetrancia y la expresividad variable de esta enfermedad. Hasta el día de hoy, cerca de 20 variantes patogénicas [13] (entre 200 asociadas a otras afectaciones en SCN5A) se asocian a enfermedad del seno enfermo. Adicionalmente se han identificado heterocigotos compuestos y patrones de herencia recesivos en diversos casos familiares alrededor del mundo. [5]

- Extracción de datos (selección y codificación).

La identificación de los artículos relevantes para la investigación será realizada por dos investigadores de forma independiente, principalmente se revisará el resumen

y los títulos en las diferentes bases de datos. El artículo seleccionado será obtenido en texto completo y leído. Los datos a incluir en la base de datos consideran información cuantitativa y cualitativa. De manera inicial se realizará la extracción de todos los individuos mencionados en los artículos que arroje la primera búsqueda; es decir sin rangos de edad; posteriormente se realizará una segundo cruce de información para obtener únicamente a los pacientes pediátricos, de esta manera se pretende tener una mayor cantidad de pacientes que se incluyan en la muestra.

- **Participantes/población.**

Esta revisión sistemática incluye pacientes en la edad pediátrica considerado desde el día 1 de vida incluyendo los pácientes de 18 años de vida con diagnóstico establecido de disfunción de nodo sinusal, confirmado por prueba genética donde el resultado es positivo para una variante patogénica en el gen SCN5A, con alguna manifestación clínica y electrocardiográfica para esta patología, sin restricción de origen étnico.

- **Intervención(es), exposición(es).**

Evaluación de correlaciones entre presencia de alguna mutación genética para el gen SCN5A y el fenotipo en reportes de casos y series de casos donde se informa la presencia de disfunción de nodo snusal.

- **Comparador(es)/control/métodos.**

Los pacientes serán comparados entre sí por edad, género, y las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas más comunes reportadas en la literatura, según corresponda.

Se realizó un análisis de cluster para compartir los datos de hallazgos electrocardiográficos. El analisis realizado es un algoritmo no supervisado de clúster con el objetivo de generar dentro de la base de investigacion grupos cuyos individuos son homogéneos entre si y heterogéneos con respecto a otros grupos a traves de las características que estos presentan en los campos de estudio, a través del del método K-mean, para ello se ocupará el software estadístico Phytton a través de la librería scikit-learn.

- **Resultado(s) principal(es).**

Identificación descriptiva de los principales fenotipos presentados en pacientes con alguna mutación genética del gen SCN5A y que presenten el diagnóstico confirmado para disfunción de nodo sinusal y/o por alguna manifestación clínica caractrística de la misma.

- **Referencia.**

Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Calidad metodológica y síntesis de series de casos e informes de casos. BMJ Basado en Evid Med. 2018;23:60-63. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110853.

- [Análisis de subgrupos o subconjuntos.](#)

Las variables a estudiar son las siguientes:

- Etnia.
- País.
- Significado clínico (patogénica/no patogénica).
- Patrones de herencia genética de la variante identificada.
- Edad.
- Género.
- Manifestaciones clínicas:
 - a) Asintomático.
 - b) Síncope.
 - c) Mareo.
 - d) Palpitaciones.
 - e) Evento cerebral vascular.
 - f) Muerte súbita.
 - g) Paro cardíaco.
 - h) Cianosis.
 - i) Síntomas cardiovasculares no especificados.
- Manifestaciones electrocardiográficas:
 - a) Disfunción de nodo sinusal no especificado.
 - b) Bradicardia sinusal.
 - c) Paro sinusal.
 - d) Parada auricular.
 - e) Bloqueo AV.
 - f) Patrón tipo 1 de Síndrome de Brugada.
 - g) Patrón tipo 2 de Síndrome de Brugada
 - h) Defecto progresivo de la conducción cardíaca.
 - i) Bloqueo completo de rama derecha.
 - j) Bloqueo completo de rama izquierda.
 - k) Bloqueo sinoatrial.
 - l) Taquicardia supraventricular paroxística.
 - m) Fibrilación auricular.
 - n) Flutter auricular.
 - o) Fibrilación ventricular.
 - p) Taquicardia ventricular monomórfica.
 - q) Taquicardia ventricular polimórfica.
 - r) Taquicardia ventricular no especificada.
 - s) Ritmo de escape de la unión.
 - t) Taquicardia auricular.
 - u) Alteraciones de la repolarización.

- Colocación de dispositivos como terapia definitiva.
 - a) Marcapasos definitivo.
 - b) Desfibrilador automático autoimplantable.
 - c) Colocación inicial de marcapasos definitivo y posteriormente escalar a desfibrilador autoimplantable

RESULTADOS

Se realizó la búsqueda en las bases de datos mencionadas previamente mediante el empleo de las siguientes palabras clave de texto libre: síndrome del seno enfermo, SCN5A, variante, polimorfismo y mutación; posterior a realizar el primer filtro de artículos los resultados de artículos revisados totales son:

1. Pubmed: 29 artículos.
2. Scopus: 6 artículos.
3. Embase: No se encontraron artículos que cumplieran los criterios antes mencionados.
4. Cochrane Central Register. No se encontraron artículos que cumplieran los criterios antes mencionados.
5. Scielo: 2 artículos.
6. Tripdata base: 2 artículos.

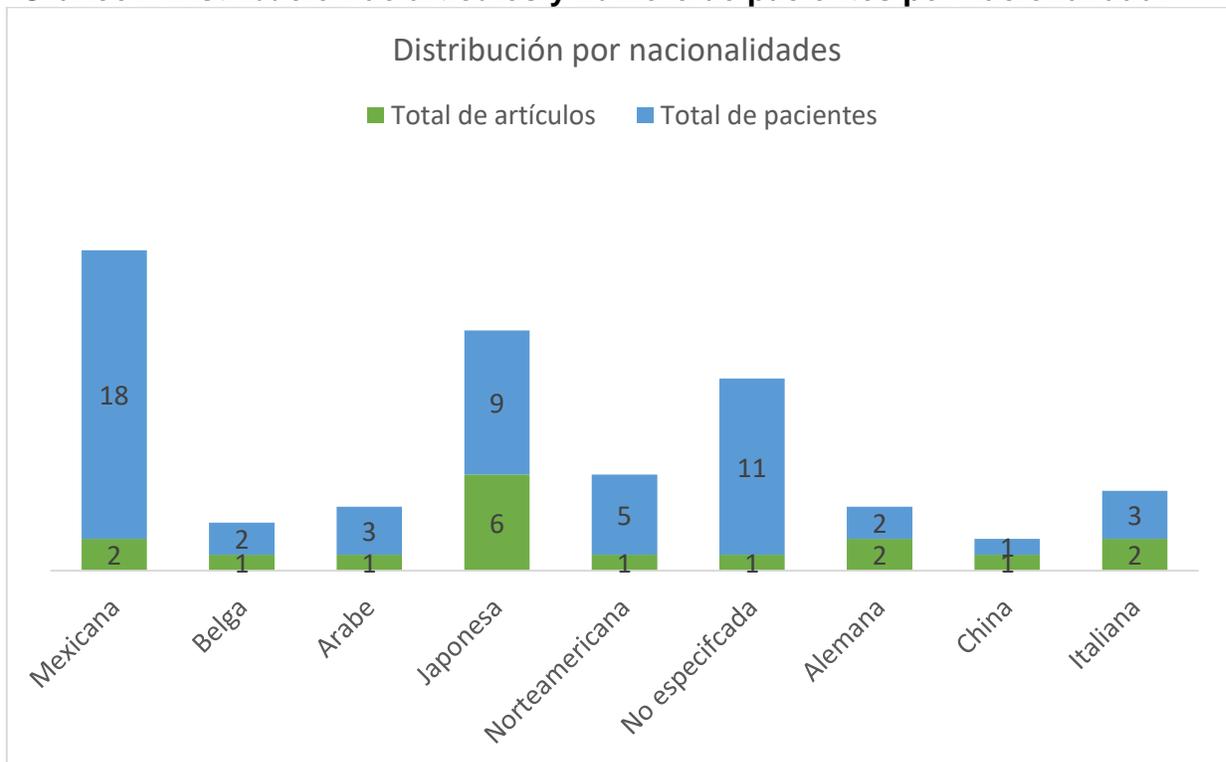
Posteriormente se realizó un segundo filtro dirigido a seleccionar únicamente a los artículos que contenían pacientes pediátricos, obteniéndose un total de 21 artículos; sin embargo uno de ellos se descartó ya que los 2 pacientes pediátricos que se reportaban no cumplían con los criterios de inclusión (no se especificaba en la literatura si presentaba alguna manifestación clínica, motivo por el cual no se tenía la seguridad de incluirlos en alguno de los grupos mencionados anteriormente).

De los artículos finales se encontró que las nacionalidades de los pacientes incluidos en la muestra eran las siguientes: 3 artículos con individuos de población mexicana (total de 18 individuos; 17 masculinos y 1 femenino), 1 artículo con individuos de población belga (total de 2 individuos; 1 masculino y 1 femenino), 1 artículo con población de arabia saudita (total de 3 individuos; masculinos), 6 artículos con población japonesa (total de 9 individuos; 6 masculinos y 3 femeninos), 1 artículo con población norteamericana (total de 5 individuos; 4 masculinos y 1 femenino), 2 artículos con población italiana (total de 3 individuos; 3 masculinos), 1 artículo en donde no se describe la nacionalidad de los pacientes; únicamente se describe como individuos de raza hispana (total de 6 individuos; 3 masculinos, 3 femeninos) y un individuo caucásico (femenino), 1 artículo de población china (total de 1 individuo; 1 masculino), 2 artículos con población alemana (total de 2 individuos; 1 masculino y 1 femenino) y 2 artículos en donde no se ofrece ninguna información (total de 4 individuos; 2 masculino y 2 femeninos).

Tabla1. Distribución de artículos y número de pacientes por nacionalidad.

Nacionalidad	Total de artículos	Total de pacientes
Mexicana	2	18
Belga	1	2
Arabe	1	3
Japonesa	6	9
Norteamericana	1	5
No especificada	1	11
Alemana	2	2
China	1	1
Italiana	2	3

Gráfico1. Distribución de artículos y número de pacientes por nacionalidad.



Con respecto a las mutaciones genéticas 9 pacientes eran portadores de una mutación de tipo homocigoto, 30 heterocigoto y en 15 de ellos no se mencionaba; así mismo 23 pacientes presentaban una mutación patogénica, 4 una mutación probablemente patogénica y en 17 de ellos no se especificaba.

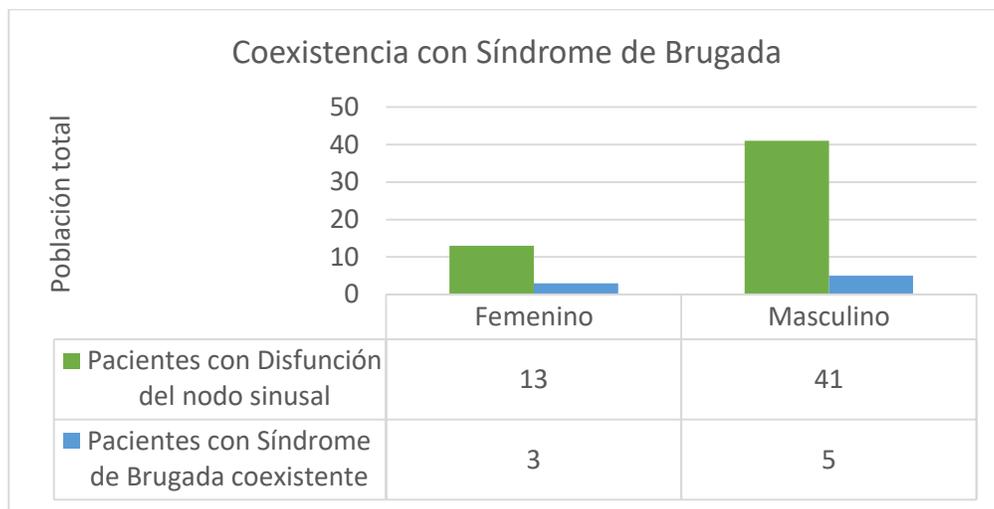
Se registró una muestra total de 56 personas, se excluyeron 2 pacientes; motivo por el cual la muestra final fue de 54 pacientes; se incluyeron 13 individuos pediátricos del género femenino con edad mínima de 1 año y máxima de 14 años. Con respecto a los pacientes del género masculino se incluyeron a 41 pacientes de edad pediátrica con edad mínima de recién nacido y máxima de 17 años.

Tabla 2. Distribución de la población total por género

Género	Población total (n=54).
Masculinos (%)	41 (75.9)
Femeninos (%)	13 (24.1)
Total (%)	54 (100)

De la población total 13 individuos del género femenino; 3 individuos presentaban como fenotipo común secundario a alguna mutación en el gen SCN5A el diagnóstico confirmado de Síndrome de Brugada y en uno de ellos no se especificó tal información. Con respecto a la población del género masculino de los 41 pacientes totales; 5 individuos presentaron el diagnóstico coexistente de Síndrome de Brugada, mientras que en 2 pacientes no se especificó tal información.

Gráfico 2. Distribución de población con coexistencia de diagnóstico de Disfunción del nodo Sinusal y Síndrome de Brugada.



Con respecto a la presentación clínica y los datos presentados en la literatura se tiene la certeza que 3 pacientes se encontraban asintomáticos cardiovascular (2 correspondientes al género masculino y 1 al género femenino), mientras que 35 pacientes presentaban algún síntoma (7 correspondientes al género femenino y 28 al género masculino) y de 16 pacientes no se contaba con información en la literatura revisada.

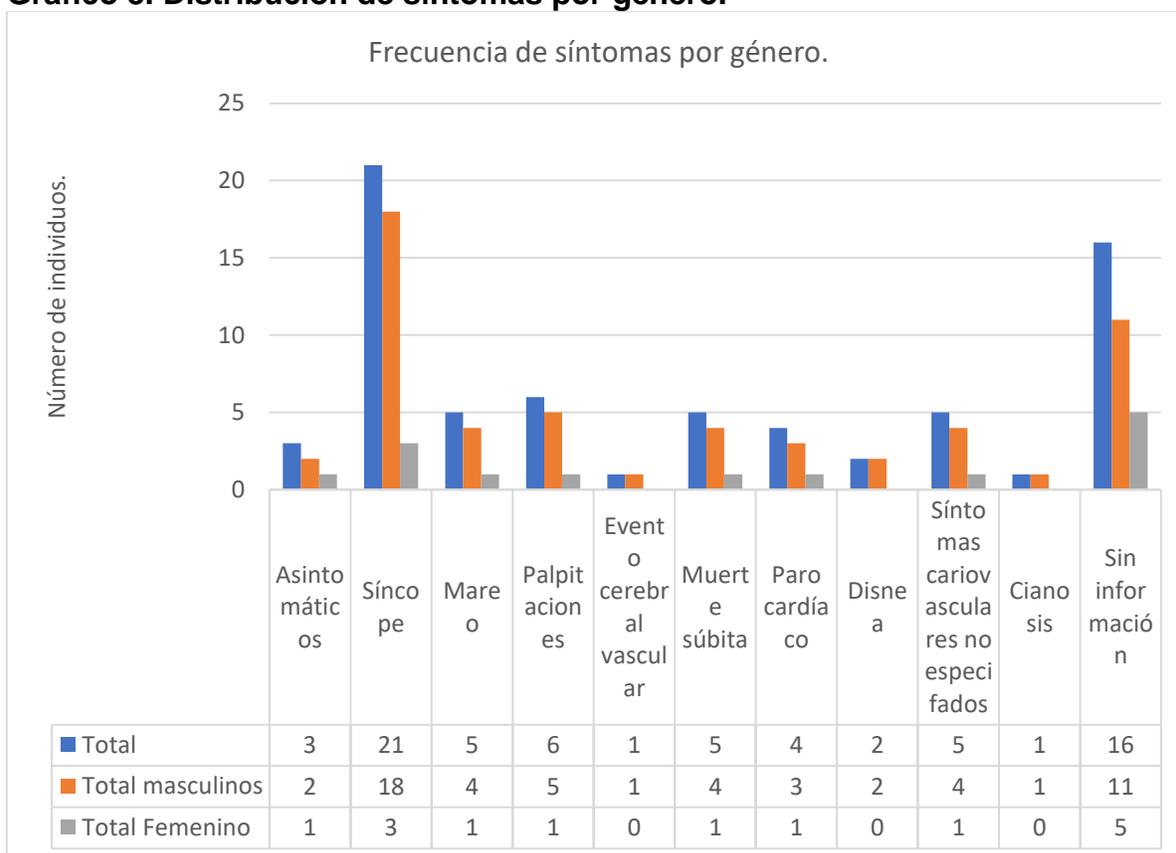
Con respecto a los pacientes sintomáticos 21 pacientes presentaron síncope (3 femenino y 18 masculinos), representando el síntoma más común en la población, 5 pacientes presentaron mareo (1 femeninos y 4 masculinos), 6 pacientes presentaron palpitaciones (1 femeninos y 5 masculinos), 1 paciente presentó evento cerebral vascular (1 masculino), 5 pacientes presentaron muerte súbita (1 femenino y 4 masculinos), 4 pacientes presentaron paro cardíaco (1 femeninos y 3 masculinos), 2 pacientes presentaron disnea (2 masculinos), 5 pacientes

presentaron síntomas cardiovasculares no especificados (1 femenino y 4 masculinos), 1 paciente del género masculino presentó cianosis secundaria a cardiopatía congénita (anomalía de Ebstein).

Tabla 3. Distribución de síntomas por género.

Presentación por síntomas	Total (n=54)	Total masculinos	Total Femenino
Asintomáticos (%)	3 (5.6)	2	1
Síncope (%)	21 (38.9)	18	3
Mareo (%)	5 (9.3)	4	1
Palpitaciones (%)	6 (11.1)	5	1
Evento cerebral vascular (%)	1 (1.9)	1	0
Muerte súbita (%)	5 (9.3)	4	1
Paro cardíaco (%)	4 (7.4)	3	1
Disnea (%)	2 (3.7)	2	0
Síntomas cardiovasculares no especificados (%)	5 (9.3)	4	1
Cianosis (%)	1 (1.9)	1	0
Sin información (%)	16 (29.6)	11	5

Gráfico 3. Distribución de síntomas por género.



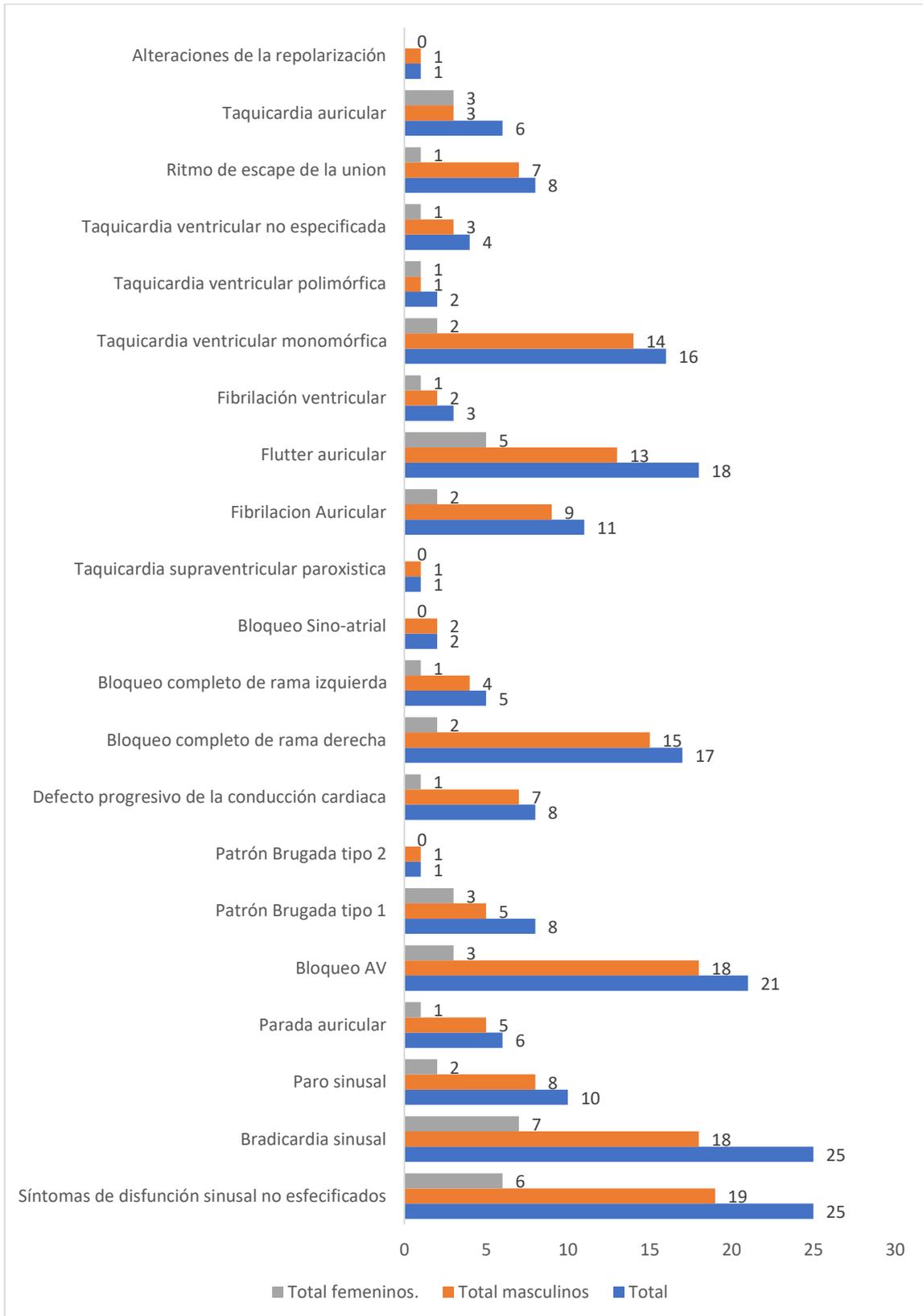
Con respecto a los hallazgos electrocardiográficos todos los pacientes presentaron alguna manifestación electrocardiográfica, 25 individuos presentaron hallazgos no especificados de disfunción de nodo sinusal (6 femeninos y 19 masculinos) , 25 pacientes presentaron bradicardia sinusal (7 femeninos y 18 masculinos), 10 pacientes paro sinusal (2 femeninos y 8 masculinos), 6 pacientes presentaron parada auricular (1 femeninos y 5 masculinos), 21 pacientes bloqueo atrioventricular (3 femeninos y 18 masculinos), 8 pacientes patrón electrocardiográfico tipo 1 de Brugada (3 femeninos y 5 masculinos), 1 paciente presentó patrón tipo 2 de Brugada y posteriormente se documentó patrón tipo 1 realizándose el diagnóstico del mismo, 8 pacientes presentaron defecto progresivo de la conducción cardíaca (1 femenino y 7 masculinos), 17 pacientes bloqueo completo de rama derecha (2 femeninos y 15 masculinos), 5 pacientes bloqueo completo de rama izquierda (1 femenino y 4 masculinos), 2 pacientes bloqueo sinoatrial (2 masculinos), 1 paciente presentó taquicardia supraventricular paroxística (masculino), 11 pacientes fibrilación auricular (2 femeninos, 9 masculinos), 18 pacientes flutter auricular (5 femeninos y 13 masculinos), 3 pacientes fibrilación ventricular(1 femeninos y 2 masculinos), 16 pacientes presentaron taquicardia ventricular monomórfica (2 femeninos y 14 masculinos), 2 pacientes taquicardia ventricular polimórfica (1 femenino y 1 masculino), 4 pacientes taquicardia ventricular no especificada (1 femeninos y 3 masculinos), 8 pacientes ritmo de escape de la unión (1 femenino y 7 masculinos), 6 pacientes taquicardia auricular (3 femeninos y 3 masculinos), 1 paciente alteración de la repolarización,

Tabla 4. Distribución de hallazgos electrocardiográficos por edad.

Presentación por hallazgos electrocardiográficos.	Total (n=54)	Total masculinos	Total femeninos.
Síntomas de disfunción sinusal no especificados (%)	25 (46.3)	19	6
Bradicardia sinusal (%)	25 (46.3)	18	7
Paro sinusal (%)	10 (18.5)	8	2
Parada auricular (%)	6 (11.1)	5	1
Bloqueo AV (%)	21 (38.9)	18	3
Patrón Brugada tipo 1 (%)	8 (14.8)	5	3
Patrón Brugada tipo 2 (%)	1 (1.9)	1	0
Defecto progresivo de la conducción cardíaca (%)	8 (14.8)	7	1
Bloqueo completo de rama derecha (%)	17 (31.4)	15	2
Bloqueo completo de rama izquierda (%)	5 (9.3)	4	1
Bloqueo Sino-atrial (%)	2 (3.7)	2	0

Taquicardia supraventricular paroxística (%)	1 (1.9)	1	0
Fibrilación Auricular (%)	11 (20.4)	9	2
Flutter auricular (%)	18 (33.3)	13	5
Fibrilación ventricular (%)	3 (5.6)	2	1
Taquicardia ventricular monomórfica (%)	16 (29.6)	14	2
Taquicardia ventricular polimórfica (%)	2 (3.7)	1	1
Taquicardia ventricular no especificada (%)	4 (7.4)	3	1
Ritmo de escape de la unión (%)	8 (14.8)	7	1
Taquicardia auricular (%)	6 (11.1)	3	3
Alteraciones de la repolarización (%)	1 (1.9)	1	0

Gráfico 4. Distribución de hallazgos electrocardiográficos por edad.



En la población estudiada 33 individuos (7 femeninos 26 masculinos) presentaron un ecocardiograma normal, 8 individuos un ecocardiograma anormal y para el resto de los pacientes no se especifica.

Tabla 5. Distribución de resultados ecocardiográficos por género.

Estudios complementarios	Total. (n=54)	Total masculinos.	Total femeninos.
Ecocardiograma normal (%)	33 (61.1)	7	28
Ecocardiograma anormal(%)	8 (14.8)	1	7
No especificado (%)	13 (24)	5	8

Con respecto ala terapéutica empleada a 34 pacientes (7 femeninos y 27 masculinos) se les realizó colocación de marcapasos permanente de primera intención sin otros tipos de intervenciones, a 5 pacientes (2 femeninos y 3 masculinos) se les colocó desfibrilador automático implantable de primera intención y a 1 paciente masculino se les realizó de primera intención colocación de marcapasos permanente, sin embargo durante su evolución se les retiró el equipo de marcapasos permanente y se escaló mediante colocación de un desfibrilador automático implantable.

Tabla 6. Distribución de frecuencia de terapéuticas empleadas por género

Tratamiento definitivo	Total. (n=54)
Marcapasos permanentes (%)	34 (63)
Desfibrilador automático implantable (%)	5 (9.3)
Marcapasos y desfibrilador (%)	1 (1.9)
Ninguno (%)	5 (9.3)
Sin información (%)	9 (16.7)

Posterior a la realización del análisis de cluster realizados para los datos de manifestaciones electrocardiográficas se obtuvieron 5 grupos principales de combinaciones representativas para todos los pacientes del estudio, es decir 5 grupos principales de pacientes homogéneos entre sí pero heterogéneos con respecto a otros grupos, a continuación se muestran a los pacientes mas representativos de cada grupo y la combinación de síntomas de cada uno de ellos:

Tabla 7. Grupos más representativos por combinación de hallazgos electrocardiográficos.

Paciente más representativo de cada grupo	Combinación de hallazgos electrocardiográficos
Paciente más representatvo del grupo1	Bradicardia sinusal.
Paciente más representatvo del grupo 2	Bradicardia, ritmo de la unión.

Paciente más representatvo del grupo 3	Hallazgos no especificados de disfunción de nodo sinusal, defecto progresivo dela conducción cardíaca, flutter auricular, Bloqueo atrioventricular, bloqueo completo de rama derecha.
Paciente más representatvo del grupo 4	Bradicardia sinusal, Patrón electrocardiográfico de Brugada tipo 1
Paciente más representatvo del grupo 5	Hallazgos no especificados de disfunción de nodo sinusal, taquicardia ventricular polimórfica, flutter auricular, Bloqueo atrioventricular, bloqueo completo de rama derecha, parada auricular, paro sinusal.

De manera final se realizo un análisis de cluster utilizando como datos a analizar las manifestaciones clínicas, hallazgos electrocardiográficos, resultados ecocardiográficos y terapéutica empleada. Se obtuvieron 5 grupos representativos con las siguientes características:

Tabla 8. Grupos representativos por combinación de hallazgos electrocardiográficos, manifestaciones clínicas, hallazgos ecocardiográficos y terapéutica empleada.

Paciente más representativo de cada grupo	Manifestaciones clínicas	Hallazgos eltrocardiográficos	Hallazgos ecocardiográfics.	Terapéutica empleada
Paciente más representatvo del grupo 1	Síncope	Hallazgos no especificados de disfunción de nodo sinusal, taquicardia ventricular polimórfica, flutter auricular, Bloqueo atrioventricular, bloqueo completo de rama derecha, parada auricular, paro sinusal.	Transtorácico normal	Marcapasos permanente
Paciente más representatvo del grupo 2	Sin información	Hallazgos no especificados de disfunción de nodo sinusal, parada auricula.	Transtorácico normal	Marcapasos permanente
Paciente más representatvo del grupo 3	Sin información	Hallazgos no especificados de disfunción de nodo sinusal, flutter auricular	Transtorácico normal	Marcapasos permanente
Paciente más representatvo del grupo 4	Síntomas cardiovasculares no especificados	Bradicardia sinusal	Sin información	Sin información
Paciente más representatvo del grupo 5	Síncope	Bradicardia sinusal, patrón electrocardiográfico tipo1 de Brugada	Sin información	Marcapasos permanente

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

La importancia de esta investigación inicial consiste en que puede tratarse de un estudio que puede abrir las puertas para iniciar las investigaciones acerca de esta patología que aún representa un tema árido ya que no se cuenta aún con mucha información en la literatura y con mayor razón al tratarse en el contexto pediátrico ya que no se encontró una revisión sistemática de disfunción de nodo sinusal en pacientes pediátricos, ya que de manera característica esta descrito en pacientes adultos de edad avanzada como resultado del proceso degenerativo del nodo sinusal.

Así mismo la importancia de este estudio inicial es el potencial de mortalidad de esta patología ya que es una entidad que presenta una susceptibilidad a arritmias fatales y por lo tanto muerte del paciente como es el caso de la fibrilación ventricular. Se pretende extender esta investigación incluyéndose a los familiares de los pacientes pediátricos portadores de estas mutaciones con diagnóstico confirmado de disfunción de nodo sinusal para realizar una comparación de fenotipos.

Llama la atención con respecto a los resultados que al tomar en cuenta la nacionalidad de los pacientes con disfunción del nodo sinusal en población pediátrica reportados en la literatura el mayor número de individuos corresponde a una nacionalidad mexicana representando un total de 18 pacientes representando un total de 33% de la población de estudio, seguido en frecuencia la nacionalidad norteamericana con un total de 11 individuos representando un total de 20 % de la población de estudio.

Así mismo con respecto a la población estudiada la mayoría de los pacientes pertenecen a la población del género masculino y la mayor parte eran portadores de una mutación de tipo patogénica de patrón homocigoto.

Se encuentra descrito que un fenotipo resultado de alteraciones en el Gen SCN5A es el síndrome de Brugada, en este estudio se encontró una coexistencia con los pacientes confirmados de disfunción de nodo sinusal en el 15% de la población total.

Con respecto a la frecuencia de síntomas reportados en la población se encontró que el más frecuente es por mucho el síncope, reportado en casi el 40 % de la población de estudio; por lo que es un aspecto a tomar en cuenta al momento de evaluar este tipo de pacientes, seguidos de otros síntomas como palpitaciones, mareo e incluso manifestaciones graves como muerte súbita.

Otra información observada en este estudio y que debe tomarse en cuenta es con respecto a la frecuencia de manifestaciones electrocardiográficas, ya que los dos hallazgos más frecuentes fueron la bradicardia sinusal representando el hallazgo más frecuente en el 46 % de la población, seguido del bloqueo atrioventricular presente en el 39% de la población y como tercera manifestación más común el flutter auricular.

Esa investigación también mostró que la mayor parte de la población se presentó sin alguna alteración estructural o funcional en ecocardiograma y un solo paciente presentaba cardiopatía congénita del tipo de anomalía de Ebstein.

Con respecto a la terapéutica empleada se encontró que la mayor parte de la población estudiada recibió como tratamiento de primera intención la colocación de marcapasos y en menor frecuencia la colocación de un desfibrilador automático.

Posterior al realizar un análisis de clúster en estos pacientes se mostró información a tomar en cuenta ya que se mostró 5 grupos representativos de toda la población de estudio tanto en manifestaciones clínicas, hallazgos electrocardiográficos, presencia o ausencia de cardiopatía estructural por ecocardiograma y terapéutica empleada; lo que puede apoyar al momento de la evaluación de estos pacientes.

REFERENCIAS.

1. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *Am Fam Physician*. 2013;87:691-696.
2. Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, et al. Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:511-517. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001340.
3. Gui J, Wang T, Jones RP, Trump D, Zimmer T, Lei M. Multiple loss-of-function mechanisms contribute to SCN5A-related familial sick sinus syndrome. 2010;5:e10985. doi: 10.1371/journal.pone.0010985.
4. Hawks MK, Paul MLB, Malu OO. Sinus Node Dysfunction. *Am Fam Physician*. 2021;104(2):179-185.
5. Ruan Y, Liu N, Priori SG. Sodium channel mutations and arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(5):337-348. doi:10.1038/nrcardio.2009.44
6. De Ponti R, Marazzato J, Bagliani G, Leonelli FM, Padeletti L. Sick Sinus Syndrome. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(2):183-195. doi:10.1016/j.ccep.2018.02.002.
7. Anderson JB, Benson DW. Genetics of sick sinus syndrome. *Card Electrophysiol Clin*. 2010;2(4):499-507. doi:10.1016/j.ccep.2010.09.001
8. Moreau A and Chahine M (2018) A New Cardiac Channelopathy: From Clinical Phenotypes to Molecular Mechanisms Associated With Nav1.5 Gating Pores. *Front. Cardiovasc. Med*. 5:139. doi: 10.3389/fcvm.2018.00139.

9. Holst AG, Liang B, Jespersen T, et al. Sick sinus syndrome, progressive cardiac conduction disease, atrial flutter and ventricular tachycardia caused by a novel SCN5A mutation. *Cardiology*. 2010;115(4):311-316. doi:10.1159/000312747.
10. Wilders R. Cellular Mechanisms of Sinus Node Dysfunction in Carriers of the SCN5A-E161K Mutation and Role of the H558R Polymorphism. *Front Physiol*. 2018;9:1795. Published 2018 Dec 18. doi:10.3389/fphys.2018.01795
11. Remme CA. Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations: electrophysiological, molecular and genetic aspects. *J Physiol*. 2013;591(17):4099-4116. doi:10.1113/jphysiol.2013.256461.
12. Nakajima S, Makiyama T, Hanazawa K, et al. A novel SCN5A mutation demonstrating a variety of clinical phenotypes in familial sick sinus syndrome. *Intern Med*. 2013;52(16):1805-1808. doi:10.2169/internalmedicine.52.0085.
13. Lei M, Huang CL, Zhang Y. Genetic Na⁺ channelopathies and sinus node dysfunction. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008;98(2-3):171-178. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2008.10.003.
14. Lee YS, Olaopa MA, Jung BC, et al. Genetic Variation of SCN5A in Korean Patients with Sick Sinus Syndrome. *Korean Circ J*. 2016;46(1):63-71. doi:10.4070/kcj.2016.46.1.63.
15. Thorolfsdottir RB, Sveinbjornsson G, Aegisdottir HM, et al. Genetic insight into sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(20):1959-1971. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1108.
16. Benson DW, Wang DW, Dyment M, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest*. 2003;112(7):1019-1028. doi:10.1172/JC118062
17. Timasheva Y, Badykov M, Akhmadishina L, et al. Genetic predictors of sick sinus syndrome. *Mol Biol Rep*. 2021;48(6):5355-5362. doi:10.1007/s11033-021-06517-4.